

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-12794

⑤ Int. Cl.⁴C 07 H 19/10
A 61 K 31/70

識別記号

A A B
A A M
A B N

庁内整理番号

6742-4C

④ 公開 昭和62年(1987)1月21日

審査請求 未請求 発明の数 4 (全7頁)

⑥ 発明の名称 特に経口使用に適する新シチジンジホスホコリン塩

⑦ 特 願 昭61-156325

⑧ 出 願 昭61(1986)7月4日

優先権主張 ⑨ 1985年7月5日 ⑩ イタリア(I T) ⑪ 21447A/85

⑫ 発 明 者 フェデリコ・ゲナーリ イタリア国、エム・アイ、トルカツツアーノ、ヴィア・レ
オナルド・ダ・ヴィンチ 52⑬ 出 願 人 バイオリサーチ・エ イタリア国、エム・アイ、リスカテ、ロカリタ・ロジア・
ス・ビー・エイ、 ピローラ (無番地)

⑭ 代 理 人 弁理士 山下 稔平

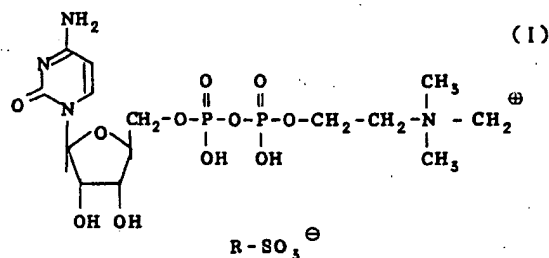
明 細 書

1. 発明の名称

特に経口使用に適する新シチジンジホスホ
コリン塩

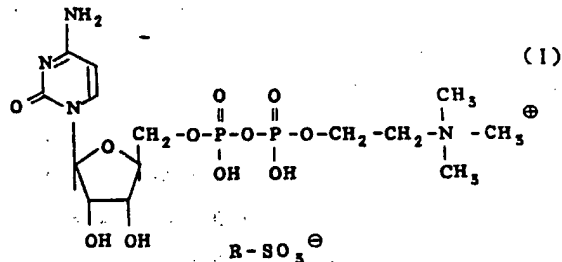
2. 特許請求の範囲

1. 一般式



(式中Rは、8～18炭素原子を含む線状あるいは枝分れアルキルラジカルである)を特徴とする長アルキル鎖スルホン酸をもつ新シチジンジホスホコリン(CDPコリン)塩類。

2. 一般式



(式中Rは、8～18炭素原子を含む線状あるいは枝分れアルキルラジカル)の長アルキル鎖スルホン酸をもつ新シチジンジホスホコリン(CDPコリン)の製造方法において、塩基性CDPコリンの水溶液をつくり、スルホン酸水溶液をつくり、所要塩を得るためこれら2つの水溶液を一緒に反応させ、また乾燥させることによって上記塩を回収することを特徴とする方法。

3. 上記塩基性CDPコリン水溶液が蒸留水にCDPナトリウム塩を溶解させることによってつくられ、またH⁺形式の強酸性カチオン交換体を含むカラムを通過させてナトリウムイオンを除去することを特徴とする特許請求の範囲第2項記載の方法。

4. 上記スルホン酸水溶液が蒸留水にスルホン酸ナトリウム塩を溶解させることによってつくられ、また H^+ 形式の強酸性カチオン交換体を含むカラムを通過させてナトリウムイオンを除去することを特徴とする特許請求の範囲第2項記載の方法。

5. 塩基性CDPコリンとスルホン酸水溶液との間の上記反応が両試薬の等モル量を含む両水溶液の容量を、時間10と30分との間、環境温度で一緒に混合させることによって行なわれ、塩基性CDPコリン溶液が3%と20% w/vとの間の濃度をもってあり、またスルホン酸溶液が35%と25% w/vとの間の濃度をもってあることを特徴とする特許請求の範囲第2項記載の方法。

6. 反応溶液から塩を回収する上記乾燥が親液性過程によってあるいは噴霧乾燥機において行なわれることを特徴とする特許請求の範囲第2項記載の方法。

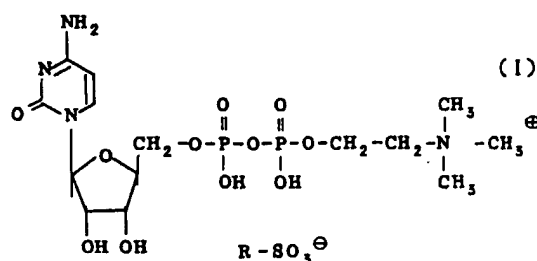
7. 頭蓋傷害あるいは脳出血、脳血栓、脳動脈硬化症、パーキンソン氏病およびパーキンソン状症候群のような病理状況から発する意識障害の治

療における経口投与に特に適する薬剤組成物において、活性成分として一般式(1)の少なくとも1つの化合物から成る組成物。

8. 頭蓋傷害あるいは脳出血、脳血栓、脳動脈硬化症、パーキンソン氏病、パーキンソン状症候群のような病理状況から発する意識障害の治療に適する医薬生成物の製法的一般式(1)の化合物の使用。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式



(式中Rは、8～18炭素原子を含む線状あるいは枝分れアルキルラジカル)の長アルキル鎖スル

ホン酸をもつ新規のシチジンジホスホコリン(CDPコリン)塩に関する。

本発明は、上記塩の製造方法および活性成分として単独あるいは製薬学で通常使用される賦形剤および助剤と一緒に上記塩を含む剤形にも関する。

CDPコリンは、磷脂質の生合成の先駆物質である。これは、ヒトの臨床上的分野で広く使用されまたもっぱら非経口的注入によって投与量100～1000mg/日で投与される。

特に、CDPコリンの治療法上の適応は、頭蓋の傷害あるいは脳出血、脳血栓、脳動脈硬化症、パーキンソン氏病およびパーキンソン状症候群から発する意識障害によって代表される。

これまで説明したように、CDPコリンの臨床上的使用は、非経口的投与へ限定される。この点において、経口投与に関する不良吸収性のために、経口投与法を可能にする医薬上の製剤が市販されず、またこのため治療上の使用に対し、特に長期の治療サイクルにおいて明らかに重大な限定がある。

この欠陥は、本発明によるCDPコリン塩によって除去され、この塩が通常治療で使用される塩基性CDPコリンあるいはそのナトリウム塩の経口投与での生体有効性よりもかなり高い生体有効性を示し、従って経口処方で使用させることも可能にする。

本発明による長アルキル鎖スルホン酸をもつシチジンジホスホコリン(CDPコリン)の製造方法は、塩基性CDPコリン水溶液をつくり、スルホン酸水溶液をつくり、この両溶液を一緒に反応させて所要塩を得て、また高水準の純度でこの塩を回収することを特徴とする。

本発明による方法、得られる生成物および関連する薬剤処方 of これらおよび別の特徴は、本発明の好ましい実施例および投与試験の以下に行なわれる詳細な説明から十分明瞭になるだろう。

塩基性CDPコリン水溶液は、蒸留水に市販のCDPコリンナトリウム塩を濃度5%～20% w/vに溶解することによってつくられ、またCDPコリンモル当り樹脂1～10g、好ましくはCDPコリ

ンモル当り2ℓの量の H^+ 形式の強酸性カチオン交換体を含むカラムを通過させてナトリウムイオンを除去する。

好ましく使用される樹脂は、下記である。

- アムバーライト IR120
- ドーベックス 50W-X8
- デュオライト C20

この処理によって塩基性CDPコリンは、可変濃度3%～20% w/v、好ましくは15% w/vで得ることができる。

スルホン酸水溶液は、水での溶解性に従って20℃と80℃との間の温度で濃度5%と30% w/vとの間に対し蒸留水に所要スルホン酸ナトリウム塩を溶解してつくられるのが好ましく、またスルホン酸モル当り樹脂1と10ℓとの間の量、好ましくはスルホン酸モル当り樹脂2ℓの量で H^+ 形式の強酸性カチオン交換体を含むカラムを通過させてナトリウムイオンを除去する。

好ましく使用される樹脂は、下記である。

- アンバーライト IR 120

塩(CDPコリンスルホネート)は、生じる溶液から凍結乾燥によりあるいは噴霧乾燥機で乾燥させることによって回収される。

これまで説明したように、本発明によるCDPコリン塩は、体重174～218gの雄ねずみで前の晩から絶食させて行なわれた下記の試験の結果から理解できるように、経口的に投与される場合市販のナトリウム塩よりかなり大きい生体有効性を示している。

それらの動物は、エーテル麻酔で手術された、また生成物が歯門から約6cm十二指腸へ投与された。

それらの生成物は、投与量1g/kgで水に30%プロピレングリコール(v/v)で投与された。また下記の記号へ対応された。すなわち

- BR1280 CDPコリンナトリウム塩
- BR 720 CDPコリンオクタデカンスルホネート
- BR 743 CDPコリンデカンスルホネート
- BR 744 CDPコリンドデカンスルホネート
- BR 745 CDPコリンテトラデカンスルホネート

- ドーベックス 50W-X8
- デュオライト C20

この処理によって所要スルホン酸は、変化する濃度3%と25% w/vとの間、好ましくは2% w/vで得ることができる。

スルホン酸ナトリウム塩の式 $R-SO_3Na$ (式中Rは6～18炭素原子の線状あるいは枝分れアルキル鎖である)は、下記の式に従って亜硫酸塩ナトリウムと対応する臭化物を反応させて容易につくられる。すなわち、



(式中Rは、これまで規定される通りである)

この製法に対する手順は、当出願人の特許出願第20940A/84号(ソタリア)で既に説明されている。

本発明による塩を得るため、この反応は、塩基性CDPコリンおよびスルホン酸が等モル量であるようにこれまで説明される通りにつくられる2つの溶液を、時間10～30分の間環境温度で攪拌しながら一緒に混合させて行なわれる。

—BR 746 CDPコリンヘキサデカンスルホネート

—BR 747 CDPコリンオクタデカンスルホネート

それらの基本試料は、水に30%プロピレングリコール(v/v)でそれらの動物を処理することによって得られた。

注入された容量は5ml/kgであった。得られた値は、生成物当り5匹の動物の値の平均を示している。

それらの動物は、エーテル麻酔のもとに犠牲にされ、また血液試料が投与後10分で門脈および腹の大動脈から取り出された。

それらの血液試料は、0.8M $HClO_4$ (1:1)で脱蛋白されかつ12,000回転/分で15分間ソーバルで遠心分離された。

約pH4に対して調節した後、脱蛋白血液部分200μℓがHPLC分析に対して注入された。それらの標準は、血液部分1mlに対し20-50-100μg/mlに対応するBR1280濃度を添加することによってつくられた。

クロマトグラフィー条件

溶離剤：0.2 M 塩酸アンモニウム、pH 4
 処理量：1 ml/分、ループ=200 μ l
 カラム：パーテシル 10 sec ホワットマン
 検出器：UV=280 nm、AUF=0.4

計算は、生物体液に対しその物質を添加することによってつくられる既知の Br 1280 含量の血液試料との比較によって行なわれた。

第1表は、CDP コリンナトリウム塩および本発明による CDP コリン塩 1 g/kg の十二指腸内投与10分後門脈および大動脈血液の CDP コリンの濃度を示している。

第 1 表

| 生成物 | 門脈血液 (μ g/ml) | 大動脈血液 (μ g/ml) |
|--------|--------------------|---------------------|
| BR1280 | 3.6 | 0.055 |
| BR 742 | 107 | 1.6 |
| BR 743 | 161 | 2.8 |
| BR 744 | 203 | 4.2 |
| BR 745 | 215 | 4.8 |
| BR 746 | 201 | 4.1 |
| BR 747 | 162 | 2.8 |

これらの血液濃度は、再び本発明による塩に対してかなり大きくなる。これらの塩は、注入処方、提供できるが、しかし明確には錠剤、ピル、徐放性カプセル、徐放性錠剤、腸溶性（胃で溶けない）錠剤、サセ、シロップ、同時シロップ、徐放性シロップおよび製薬学で通常使用される他の剤形で提供することができる。

（これらの値が塩基性 CDP コリンとして表わされる）

これらのデータから理解できるように、かなり高い血液濃度は、CDP コリンナトリウム塩の場合におけるよりも新 CDP コリン塩の十二指腸内投与後、特に門脈血液で得られる。

第2試験は、生成物 BR 1280, BR 743, BR 744, BR 745, BR 746, BR 747 に対し生成物 200 ml/kg を投与しかつ10分後門脈血液濃度のみを評価することによって行なわれた。

そのデータは第2表で示される。

第 2 表

| 生成物 | 門脈血液 (μ g/ml) |
|---------|--------------------|
| BR 1280 | 0.6 |
| BR 743 | 29.5 |
| BR 744 | 36.3 |
| BR 745 | 40 |
| BR 746 | 35.2 |
| BR 747 | 27.1 |

以下に示される諸例は、新 CDP コリン塩の製造方法を例示し、これらの例が本発明を例示するため示されるが、しかし本発明を限定するものではない。

第 1 例

CDP コリンオクタンズルホネートの製法

カラムは、H⁺形式のアムパーライト樹脂 IR120 20 g を含んでつくられ、6 N HCl で入念に活性化されかつそれから溶出液が中性になるまで蒸留水で洗浄される。

独立して市販の CDP コリンナトリウム塩 5.10 kg が蒸留水 25 g に溶解されかつこの溶液は予め用意されるカラムを通過させる。これは、CDP コリンが溶出液から消えるまで水で洗浄される。この CDP コリン溶液は、真空下容量 35 g まで濃縮される。

このようにして塩基性 CDP 4.9 g を含む溶液 35 g が得られる。別々に H⁺形式にしたアムパーライト IR 120 樹脂の第2カラムがつくられ、6 N HCl で入念に活性化され、それから溶出液が

中性になるまで蒸留水で洗浄される。

オクタンスルホン酸ナトリウム 2.165kg が 40℃ で蒸留水 50ℓ に溶解され、またこのようにして得られる溶液が予じめつくられるカラムを通過させられる。

これは、オクタンスルホン酸 1.945kg を含む溶液 70ℓ を得るよう蒸留水 20ℓ で洗浄される。

この溶液は、沸騰させることによって 50ℓ に対し濃縮される。

塩基性 CDP コリン溶液は、環境温度で 20 分間攪拌しながらオクタンスルホン酸溶液と混合される。得られる均質溶液が凍結乾燥される。このようにして白色粉末 7kg が得られ、分析に基づいて下記の組成を示す。すなわち

| | |
|------------------|-------|
| CDP コリン | 69.7% |
| オクタンスルホン酸 | 27.8% |
| H ₂ O | 2.5% |

この生成物は、水、メタノール、エタノールおよび 2:1 メタノールクロロホルム混合物に可溶性の白色粉末の形成である。

H₂O 2.5%

この生成物は、水、メタノール、エタノールおよび 2:1 メタノールクロロホルム混合物に溶解可能な白色粉末の形式である。

HPLC 分析 (カラムパーテシル 10 SCX、溶離液 0.1 M 蟻酸アンモニウム、処理量 1 ml/分) で生成物は、市販 CDP コリンナトリウム塩の単独ピークと正確に対応する保持時間 550 秒をもつ単独ピークを示す。

元素分析 C₁₄H₂₆N₄O₁₁P₂・C₁₀H₂₂O₃S・H₂O

| | N | C | H |
|------|------|-------|------|
| 計算値% | 7.69 | 39.54 | 6.92 |
| 実測値% | 7.81 | 39.47 | 6.94 |

生成物の紫外線スペクトル (0.1 N HCl で) は、E_{1%} = 176.2 と 280 nm で最大吸収を示す。

第 3 例

CDP コリンドデカンスルホネートの製法

第 1 例の手順は、40℃ で蒸留水 60ℓ に溶解されるドデカンスルホネート 2.725kg を使用することを除いて反復される。

HPLC 分析 (カラムパーテシル 10 SCX、溶離液 0.1 M 蟻酸アンモニウム、処理量 1 ml/分) に基づきこの生成物は、市販の CDP コリンナトリウム塩の単独ピークに正確に対応する保持時間 550 秒をもつ単独ピークを示す。

元素分析 C₁₄H₂₆N₄O₁₁P₂・C₈H₁₈O₃S・H₂O

| | N | C | H |
|------|------|-------|------|
| 計算値% | 8.00 | 37.69 | 6.62 |
| 実測値% | 7.95 | 37.58 | 6.67 |

この生成物の紫外線スペクトル (0.1 N HCl で) は、E_{1%} = 183.4 と 280 nm で最大吸収を示す。

第 2 例

CDP コリンドデカンスルホネートの製法

第 1 例の手順は、40℃ で蒸留水 60ℓ に溶解されるデカンスルホン酸ナトリウム 2.4451kg を使用することを除いて反復される。

白色粉末 7.3kg が得られ、分析に基づいた下記の組成を示す。すなわち

| | |
|----------|-------|
| CDP コリン | 67.0% |
| デカンスルホン酸 | 30.5% |

白色粉末 7.6kg が得られ、分析で下記の組成を示している。すなわち、

| | |
|------------------|-------|
| CDP コリン | 64.5% |
| ドデカンスルホン酸 | 33.1% |
| H ₂ O | 2.4% |

生成物は、水、メタノール、エタノールおよび 2:1 メタノールクロロホルム混合物に可溶性の白色粉末の形式である。

HPLC 分析 (カラムパーテシル 10 SCX、溶離液 0.1 M 蟻酸アンモニウム、処理量 1 ml/分) で、生成物は、市販 CDP コリンナトリウム塩の単独ピークと正確に対応する保持時間 550 秒をもつ単独ピークを示している。

元素分析 C₁₄H₂₆N₄O₁₁P₂・C₁₂H₂₆O₃S・H₂O

| | N | C | H |
|------|------|-------|------|
| 計算値% | 7.40 | 41.25 | 7.19 |
| 実測値% | 7.43 | 40.95 | 7.25 |

生成物の紫外線スペクトル (0.1 N HCl で) は、E_{1%} = 169 と 280 nm で最大吸収を示す。

第4例

CDP コリンテトラデカンスルホネートの製法

第1例の手順は、50℃で蒸留水120ℓに溶解されるテトラデカンスルホン酸ナトリウム3kgを使用することを除いて反復され、カラムがこの温度で調節されている。

凍結乾燥される代りに、最終溶液は、160℃の吸気で作動しかつ乾燥生成物を連続的に抽出する噴霧乾燥機で乾燥される。

白色粉末7.8kgが得られ、分析で下記の組成を示す。すなわち、

| | |
|------------------|-------|
| CDP コリン | 62.2% |
| テトラデカンスルホン酸 | 35.5% |
| H ₂ O | 2.3% |

生成物は、水、メタノール、エタノールおよび2:1メタノールクロロホルム混合物に溶解性の白色粉末の形式である。

HPLC 分析(カラム パーテシル10 SCX、溶離液 0.1 M 硫酸アンモニウム、処理量1ml/分)で生成物は、保持時間550秒をもつ単独ピークを示し、

び1:1メタノールクロロホルム混合物に可溶性の白色粉末の形式である。

HPLC 分析(カラム パーテシル10 SCX、溶離液 0.1 M 硫酸アンモニウム、処理量1ml/分)で生成物は、保持時間550秒をもつ単独ピークを示し、市販 CDP コリンナトリウム塩の単独ピークと正確に対応する。

元素分析 $C_{14}H_{26}N_4O_{11}P_2 \cdot C_{16}H_{30}O_2S \cdot H_2O$

| | N | C | H |
|------|------|-------|------|
| 計算値% | 6.89 | 44.33 | 7.69 |
| 実測値% | 6.78 | 44.38 | 7.61 |

生成物の紫外線スペクトル(0.1N HClで)は、 $E_1\%$ = 157.4と280 nmで最大吸収を示す。

第6例

CDP コリンオクタデカンスルホネートの製法

80℃で蒸留水175ℓに溶解されるオクタデカンスルホン酸ナトリウム3.565kgを使用することを除いて第1例の手順が反復される。

白色粉末8.4kgが得られ、分析で下記の組成を示す。すなわち、

市販 CDP コリンナトリウム塩の単独ピークと正確に対応する。

元素分析 $C_{14}H_{26}N_4O_{11}P_2 \cdot C_{18}H_{34}O_2S \cdot H_2O$

| | N | C | H |
|------|------|-------|------|
| 計算値% | 7.14 | 42.83 | 7.46 |
| 実測値% | 7.23 | 42.92 | 7.41 |

生成物のスペクトル(0.1N HClで)は、 $E_1\%$ = 163.3と280 nmで最大吸収を示す。

第5例

CDP コリンヘキサデカンスルホネートの製法

65℃で蒸留水150ℓに溶解されるヘキサデカンスルホン酸ナトリウム3.285kgを使用することを除いて第1例の手順で繰り返され、カラムがこの温度で調節される。

白色粉末8.1kgが得られ、分析で下記の組成を示す。すなわち、

| | |
|------------------|-------|
| CDP コリン | 60.1% |
| ヘキサデカンスルホン酸 | 37.7% |
| H ₂ O | 2.2% |

生成物は、水、メタノール、エタノールおよ

| | |
|------------------|-------|
| CDP コリン | 58.1% |
| オクタデカンスルホネート | 39.8% |
| H ₂ O | 2.1% |

生成物は、水に比較的不良な可溶性の白色粉末であるが、しかしメタノール、エタノールおよび1:1メタノールクロロホルム混合物に極めて可溶性である。

HPLC 分析(カラム パーテシル10 SCX、溶離液 硫酸アンモニウム、処理量1ml/分)で生成物は、保持時間550秒をもつ単独ピークを示し、市販 CDP コリンナトリウム塩の単独ピークに正確に対応する。

元素分析 $C_{14}H_{26}N_4O_{11}P_2 \cdot C_{18}H_{38}O_2S \cdot H_2O$

| | N | C | H |
|------|------|-------|------|
| 計算値% | 6.66 | 45.71 | 7.91 |
| 実測値% | 6.58 | 45.83 | 7.87 |

生成物の紫外線スペクトル(0.1N HClで)は、 $E_1\%$ = 152.1と280 nmで最大吸収を示す。

第7例

腸溶性錠剤の製法

a) 200mg錠剤は下記を含む。すなわち

| | |
|----------------------|------------|
| CDP コリントトラデカンスルホネート | 322mg |
| CDP コリンに対する当量 | 200mg |
| 架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース | 70mg |
| トリエタノールアミン(中和剤) | 65mg |
| 微晶質セルロース | 600mgまでにする |
| アセトフタル酸セルロース | 20mg |
| ジエチルフタル酸塩 | 6.4mg |
| シリコーン樹脂 | 3.6mg |

b) 400mg錠剤は、下記を含む。すなわち

| | |
|---------------------|-------------|
| CDP コリンヘキサデカンスルホネート | 666mg |
| CDP コリンに対する当量 | 400mg |
| 架橋ポリビニルピロリドン | 200mg |
| 塩化ナトリウム | 200mg |
| ジエタノールアミン(中和剤) | 90mg |
| 微晶質セルロース | 1200mgまでにする |
| アセトフタル酸セルロース | 40mg |
| ジエチルフタル酸塩 | 12.8mg |

b) 200mgカプセルは、下記を含む。すなわち

| | |
|---------------------|-------|
| CDP コリンオクタデカンスルホネート | 345mg |
| CDP コリンに対する当量 | 200mg |
| マンニトール | 100mg |
| トリエタノールアミン(中和剤) | 65mg |
| ラクトース | 100mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 12mg |

第9例

糖衣ペレットをもつカプセルの製法

a) 糖衣ペレットをもつ200mgカプセルは下記を含む:

| | |
|---------------------|-------|
| CDP コリントトラデカンスルホネート | 322mg |
| CDP コリンに対する当量 | 200mg |
| トリエタノールアミン(中和剤) | 65mg |
| 糖衣ペレット | 200mg |

b) 糖衣ペレットをもつ200mgカプセルは下記を含む:

| | |
|---------------------|-------|
| CDP コリンオクタデカンスルホネート | 345mg |
| CDP に対する当量 | 200mg |
| トリエタノールアミン(中和剤) | 65mg |
| 糖衣ペレット | 200mg |

シリコーン樹脂

7.2mg

c) 200mg錠剤は、下記を含む。すなわち

| | |
|-------------------|-------|
| CDP コリントデカンスルホネート | 310mg |
| CDP コリンに対する当量 | 200mg |
| 重炭酸ナトリウム | 150mg |
| クエン酸 | 75mg |
| モノエタノールアミン(中和剤) | 28mg |
| アセトフタル酸セルロース | 20mg |
| ジエチルフタル酸塩 | 6.4mg |
| シリコーン樹脂 | 3.6mg |

第8例

カプセルの製法

a) 200mgカプセルは、下記を含む。すなわち

ち、

| | |
|---------------------|-------|
| CDP コリンヘキサデカンスルホネート | 333mg |
| CDP コリンに対する当量 | 200mg |
| トリエタノールアミン(中和剤) | 65mg |
| ラクトース | 200mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 12mg |